

Σχεδιασμός και Σύνθεση Νέων Ενώσεων για την Καταστολή Αρρυθμιών Επαναιμάτωσης

Δέτση Α.¹, Ροδίτης Α.¹, Καλογεροπούλου Θ.¹, Κουφάκη Μ.^{1*},
Παπαζαφείρη Π.², Κουρουνάκη Α.³, Τσιακιτζής Κ.³, Κουρουνάκης Π.³

¹. Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Βασ. Κωνσταντίνου 48, 116 35 Αθήνα

². Τομέας Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου, Βιολογικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Αθήνας, 15784 Αθήνα.

³. Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 540 06 Θεσσαλονίκη

Πρόσφατες ερευνητικές παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται σε πολλές παθολογικές καταστάσεις όπως οξεία ή χρόνια ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρτηριοσκλήρυνση, εγκεφαλικό επεισόδιο, νευροεκφυλιστικές παθήσεις, επιπλοκές προχωρημένου διαβήτη, φλεγμονή, καρκίνος και άλλες. Εξωγενής χορήγηση διαφόρων φυσικών ή συνθετικών αντιοξειδωτικών παραγόντων, οι οποίοι έχουν την δυνατότητα ρύθμισης οξειδοαναγωγικής ισορροπίας σε κυτταρικό ή ιστικό επίπεδο, έδειξαν αξιόλογες προστατευτικές ή και θεραπευτικές δράσεις σε πολλές από τις παραπάνω παθήσεις.

Η τοκοφερόλη και το λιποϊκό οξύ είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιοξειδωτικά, με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Η παρούσα εργασία αναφέρεται στον σχεδιασμό και τη σύνθεση νέων ενώσεων οι οποίες συνδυάζουν στο ίδιο μόριο, τα δομικά χαρακτηριστικά υπεύθυνα για την αντιοξειδωτική δράση της τοκοφερόλης (βιταμίνη Ε) και του λιποϊκού οξέος. Η μία σειρά αφορά σε ενώσεις οι οποίες περιέχουν λιποϊκό και trolox συνδεδεμένα είτε μέσω αλειφατικών, είτε αρωματικών αμιδικών συνδετών, διαφορετικής λιποφιλικότητας, ενώ στη δεύτερη σειρά ενώσεων το λιποϊκό συνδέεται μέσω αμιδικών δεσμών στις θέσεις 2, 4 ή 5 του βενζοπυρανικού δακτυλίου.

Οι ενώσεις που παρασκευάστηκαν παρουσιάζουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, παρεμποδίζοντας τη λιπιδική υπεροξείδωση που προκαλείται στα ηπατικά μικροσώματα από το σύστημα Fe⁺⁺/ασκορβικό οξύ, σε μικρομοριακές συγκεντρώσεις. Η μελέτη της καρδιοπροστατευτικής δράσης των νέων ενώσεων σε απομονωμένα καρδιακά παρασκευάσματα έδειξε ότι μερικές από αυτές καταστέλλουν πλήρως τις αρρυθμίες επαναϊμάτωσης.